REFERATE GENERALE

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ÎN PORFIRII

Dorina Scutelnicu, Dana R. Chirileanu, M.N. Petrică
Clinica neurologică UMF, Timişoara

Rezumat

Porfiriile reprezintă un grup heterogen de boli, care rezultă prin deficienţa parţială, genetic determinată, a enzimelor biosintezei de hem. Manifestările lor sunt numeroase, polimorfe şi semnificaţia acestor simptome în bolile neuropsihiatrice poate fi uneori omisă. Trei subtipuri de porfirii pot genera simptome neurologice sau psihiatrice: porfiria intermitentă acută, porfiria variegata şi coproporfiria, ultimele două având şi manifestări cutanate. Simptomele neurologice şi psihiatrice apar îndeosebi în atacurile acute şi pot mima alte boli. Diagnosticul iniţial poate fi eronat; recunoaşterea porfiriei este importantă având în vedere folosirea largă a unor agenţi declanşatori ai atacului. Posibilitatea atacurilor iatrogene trebuie recunoscută atât la pacienţii diagnosticaţi, cât şi la cei necunoscuţi.

Cuvinte cheie: porfirii, simptome neuropsihiatrice, agenţi declanşatori, diagnostic.

Abstract

The porphyrias are a heterogeneous group of overproduction diseases, resulting from genetically determined, partial deficiencies in haem biosynthetic enzymes. Their manifestations are broad and their relevance in neuropsychiatric disorders may sometimes be overlooked. Three subtypes of porphyria give rise to neuropsychiatric disorders: acute intermittent porphyria, variegate porphyria and coproporphyria; the second two also give rise to cutaneous symptoms. Neurological and psychiatric symptoms occur in most acute attacks and may mimic many other disorders. The diagnosis may be missed; the recognition of porphyrias is important of view of the widespread use of potentially porphyrinogenic agents. The potential for iatrogenic attacks in both unsuspected and diagnosed patients should be recognised.

Key words: porphyria; neurological-psychiatric symptoms; porphyrinogenic agents, diagnosis.

INTRODUCERE

Waldenstrom a numit porfiria „micul imitator". Manifestările clinice sunt foarte variabile, de unde rezultă şi dificultăţile de recunoaştere a bolii, existând posibilitatea majoră de diagnostic eronat.

Porfiriile constituie un grup heterogen de boli, care apar prin deficienţe parţiale, genetic determinate, ale enzimelor biosintezei de hem. Protoporfirina IX este substanţa biologic activă care are capacitatea de a fixa metale. Hemul şi clorofila sunt metaloporfirine şi sunt implicate în procesele de captare şi utilizare a energiei la animale şi plante.

H. Fischer, laureat al premiului Nobel (1930), caracteriza astfel porfirinele: „sunt compuşii care fac iarba verde şi sângele roşu".

Clasificarea porfiriilor se poate face după mai multe criterii, cea mai funcţională ar putea fi aceea după simptomatologie: forma cu manifestări cutanate, forma cu simptome neuropsihiatrice şi forme clinice cu tulburări mixte. Se descriu forme acute, hepatice, cutanate, neuroviscerale.

Majoritatea porfiriilor sunt erori metabolice ereditare, autozomal dominante dar unele sunt câştigate, de exemplu, porfiria cutanea tarda.

80% din pacienţii care au deficit ereditar al enzimelor biosintetice ale hemului sunt asimptomatici şi numiţi „porfirici latenţi". Posibilităţile de a preciza cine anume va avea manifestări clinice sunt reduse, dar se consideră totuşi, că femeile au riscul mai mare decât bărbaţii. Porfiria este mai rar întâlnită înainte de adolescenţă şi după menopauză; cazurile simptomatice sunt de patru ori mai frecvente la femei şi cu preponderenţă în perioada premenstruală. Evitarea agenţilor declanşatori a redus mult incidenţa atacurilor de porfirie. Detectarea purtătorilor latenţi devine foarte importantă. Recentul studiu familial a găsit o înaltă incidenţă a tulburărilor anxioase generalizate la rudele „latente" ale pacienţilor cu porfirie acută intermitentă (Patience, 1994).

Recentele achiziţii în genetica moleculară permit un diagnostic cu acurateţe, fac posibil sfatul genetic şi screening-ul membrilor familiei bolnavului.

Prima descriere a unei porfirii acute a fost făcută în 1889, de către Stokvis, după administrarea de sulfonal, la vremea aceea, un nou hipnotic. Porfiria congenitală eritropoietică a fost apoi recunoscută ca eroare ereditară de metabolism de către Garrod – 1923. Waldenstrom şi alţi autori au subliniat raritatea porfiriilor manifeste înainte de introducerea unor droguri porfirinogene ca barbituricele sau sulfonamidele. Răspândirea drogurilor declanşatoare ale atacurilor de porfirie ca şi consumul mare de alcool au dus la creşterea frecvenţei manifestărilor clinice pe fondul defectului genetic preexistent. Waldenstrom a arătat pentru prima dată prezenţa metaboliţilor porfirinici în exces, la rudele asimptomatice ale bolnavilor cu porfirie

acută intermitentă şi a propus ipoteza dominanţei autozomale cu penetranţă variabilă. Alţi cercetători au dozat porfobilinogen deaminaza în anumite eşantioane de populaţie, pentru a calcula prevalenţa genotipului în populaţie; rezultatele le-au argumentat existenţa unui înalt procent de purtători latenţi. Studii similare s-au efectuat pe populaţia psihiatrică, prin dozări de porfobilinogen şi acid delta aminolevulinic. Folosirea iniţială doar a unui singur test este insuficientă deoarece se ştie în prezent, că dă o înaltă rată de rezultate fals pozitive sau fals negative.

Datele epidemiologice prezintă o mare variabilitate regională, în diferite zone ale globului, unde există şi prevalenţe diferite ale unuia sau altuia dintre cele trei subtipuri autozomal dominante ale porfiriei (acută intermitentă, variegata şi coproporfiria ereditară). Alături de acestea, s-au raportat şi câteva cazuri de plumboporfirie, condiţie autozomal recesivă care evoluează cu simptome neuropsihiatrice, cu un tablou clinic similar cu porfiria. Porfirii secundare s-au raportat după expunere la fungicide, hexaclorobenzen, cu aspect de porfirii mixte.

SIMPTOMATOLOGIE

Manifestările clinice din porfirii sunt polimorfe şi de aceea diagnosticul iniţial poate fi eronat. Porfiria poate rămâne nediagnosticată prin variabilitatea aspectului clinic, prin natura episodică a atacurilor şi, adesea, poate fi confundată cu tulburări psihiatrice. Personalitatea premorbidă a pacientului cu atacuri diagnosticate corect, între crize, pare normală.

- Porfiriile care evoluează cu manifestări neuropsihiatrice – porfiria acută intermitentă şi porfiriile mixte, ca porfiria variegata şi coproporfiria ereditară – pot da naştere unui sindrom clinic cu următoarele manifestări:
  1. crize neuroviscerale acute, potenţial fatale
  2. neuropatii predominent motorii
  3. delir, psihoze
  4. instabilitate vegetativă, hipertensiune, tahicardie, febră
  5. durere abdominală, constipaţie, vărsături
  6. convulsii
  7. paralizii respiratorii
  8. manifestări dermatologice în ultimele două variante.
- Plumboporfiria apare rar, dar clinic poate fi similară porfiriei intermitente
- Tyrozinemia ereditară tip I şi intoxicaţia cu plumb pot produce anomalii secundare în metabolismul porfirinelor şi aspecte similare clinice şi biochimice.

Polineuropatia porfirinică

- Este predominent motorie
- Debutează la nivelul membrelor superioare, predomină proximal
- Parezele sunt adeseori focale
- Nervii cranieni afectaţi: III, VII, X
- Evoluţie gradată peste 4 săptămâni după îndepărtarea agentului declanşator
- Tulburări senzitive se constată la 1/3 din cazuri cu distribuţie bizară, sugerând psihogenia dar fiind urmate de semne neurologice obiective.

Convulsii

- Apar la aproape 25% din cazuri (epilepsie cu tulburări psihice).

Neuropatia vegetativă

Se manifestă cu: durere abdominală, constipaţie, vărsături, febră, tahicardie, hipertensiune arterială, reflexe cardiace anormale şi motilitate anormală gastrointestinală.

MANIFESTĂRI PSIHIATRICE

- Anxietate, insomnie, depresie.
- Comportament agresiv, impulsiv, hipomanie cu exaltare, dezinhibiţie socială, depresiv, cu tendinţă la suicid.
- Simptome schizofrenice, halucinaţii auditive, delir de persecuţie, catatonie.
- Labilitate emoţională, delir de grandoare, insomnie, comportament disruptiv, hiperactivitate.
- Sindrom de fatigabilitate cronică.
- La femei, atacurile luteale lunare pot sugera falsul diagnostic de tensiune premenstruală.
- Exacerbarea unor simptome după consum de alcool poate crea falsa suspiciune de consum excesiv de alcool.
- Controlul durerii în cursul atacurilor cu derivate de morfină, creează dependenţă, complică în plus tratamentul.
- Prevalenţa porfiriei la pacienţii psihiatrici a fost investigată la mai multe grupuri de bolnavi psihiatrici având schizofrenie, tulburări schizoafective sau psihoze atipice; în cele trei grupuri studiate, prevalenţa a variat între 0,48, 0,16 şi 0,21%, dar prin faptul că nu s-au folosit concomitent mai multe teste, rezultatele n-au fost relevante. Folosirea unui singur test are o înaltă rată de rezultate fals pozitive sau fals negative (Crimlisk 1997).
- Atacul acut de porfirie trebuie suspectat în anumite circumstanţe ca: tulburări psihiatrice episodice asociate cu: leziuni tegumentare buloase; cu simptome abdominale recurente neexplicate; simptome declanşate în relaţie cu ciclul menstrual; declanşate de consumul de alcool; simptome atipice şi variabile; istoric familial de tulburări psihice; istoric familial de moarte inexplicabilă; tulburări de conştienţă sau delir.
- Atacul de porfirie trebuie suspectat la bolnavii cu tulburări psihiatrice rezistente la tratament, psihoze ciclice, somatizarea unor tulburări, sau în sindromul de fatigabilitate cronică.
- De asemenea, diagnosticul de porfirie trebuie considerat în anumite encefalopatii, în prezenţa unui tablou clinic de tip sindrom Guillain Barre, sau a altei neuropatii motorii (fig. 1), în epilepsia refractară cu tulburări psihice, în demenţe cu debut precoce, sau în prezenţa unor tulburări de sensibilitate care nu respectă datele anatomice.

DIAGNOSTICUL

În prezenţa simptomatologiei polimorfe, diagnosticul de certitudine necesită evidenţierea în urină sau fecale a precursorilor porfirinici în exces. În coproporfiria ereditară şi în porfiria variegata, aceşti precursori sunt excretaţi predominent în fecale, în timp ce în porfiria acută intermitentă, precursorii porfirinici sunt excretaţi predominent în urină. Porfirinele sunt foarte fotosensibile, de aceea probele recoltate se păstrează la întuneric şi se transmit la laborator foarte repede. Concentraţia porfirinelor în urină se reduce cu 50% în 24 de ore, păstrate la lumina normală. Precursorii porfirinici pot fi prezenţi doar pentru scurt timp în produsele biologice doar în timpul atacului; în coproporfiria ereditară şi porfiria variegata, anomaliile rămân pentru mai multă vreme prezente şi uneori chiar permanent. Este important a se detecta şi coloranţii roşii ai urinelor, proveniţi din alimente sau medicamente.

Dozarea porfobilinogenului (PBG) şi a acidului aminolevulinic (ALA) sunt primele teste recomandate; acestea sunt foarte crescute, semnificativ crescute, în urina bolnavilor colectată pe 24 de ore, în porfiria acută intermitentă, în timpul atacului, ca şi în atacul de plumboporfirie. Ele pot creşte şi în atacul acut în celelalte două forme care însă apar mult mai rar. Uroporfirinogenul (URO) poate fi crescut în atac în toate formele de porfirie. Coproporfirinogenul şi protoporfirinogenul se dozează în fecale şi pot fi crescute şi în porfiria acută dar sunt de obicei crescute în porfiria variegata şi în coproporfiria ereditară. Pentru aceste ultime două forme unii autori au recomandat analiza bilei (Logan 1991). Aceşti din urmă precursori nu apar şi în plumboporfirie.

Cromatografia de înaltă performanţă, practicată în centre specializate, este sensibilă în detectarea precursorilor în exces în urină, fecale şi plasmă. De asemenea, este posibil şi a se testa enzime relevante în citoplasmă şi mitocondrii. Enzimele ale căror niveluri scad în atacurile acute sunt: PBG deaminaza, în porfiria intermitentă acută, (ea însă poate fi şi normală la un mic număr de pacienţi); coproporfirinogen oxidaza în coproporfiria ereditară; protoporfirinogen oxidaza în forma variegata. Aceste ultime două enzime sunt foarte greu de analizat, de aceea cele două forme de porfirie se delimitează prin cromatografia de înaltă performanţă. PBG deaminaza, de obicei se reduce cu 50%, iar în anumite familii de porfirinici izoenzima eritrocitară este normală.

Agenţi declanşatori ai atacului

- Antibiotice: sulfonamide, eritromicine
- Sedative: barbiturice, benzodiazepine, sulpiride
- Produşi hormonali: contraceptive orale, steroizi anabolizanţi
- Terapie de substituţie hormonală şi tamoxifen
- Antiepileptice: fenitoin, carbamazepina
- Droguri: cocaină, amfetamine
- Antihistaminice, diuretice
- Antidepresive triciclice
- Baclofen, metoclopramid, diclofenac
- Alcool (whisky şi vin roşu)

Agenţi terapeutici permişi în atacul acut

- Narcotice: codeină, morfină, în dureri, ca şi paracetamol şi aspirină,
- Propranolol, în hipertensiune, tahicardie,
- Propranolol, lorazepam, cloral hidrat, în anxietate şi insomnie,
- Clorpromazină, promazina, în greţuri şi vărsături,
- Clorpromazină, trifluoperazină, droperidol, în delir, psihoză,
- Gabapentin, lorazepam, paraldehidă, bromide, în convulsii,
- Peniciline, aminoglicozide, în infecţii,
- Lactuloză, neostigmină, în constipaţie.

PATOGENIE

- Patogenia manifestărilor cerebrale rămâne neclară; anomalii metabolice, ischemia, demielinizarea şi stresul oxidativ sunt cele mai susţinute ipoteze. Anatomopatologic în SNC se evidenţiază: vacuolizări neuronale, demielinizări perivasculare focale şi proliferare glială reactivă.
- Cele mai multe din aspectele clinice se consideră însă că apar datorită anomaliilor metabolice.
  Ipoteze:
  1. ALA, având structură similară cu GABA, poate produce tulburări ale mecanismelor neurofiziologice;
  2. intervine ischemia prin vasospasm;
  3. stresul oxidativ şi formarea de radicali liberi pot induce manifestări clinice şi modificări morfopatologice care uneori sunt ireversibile;
  4. activarea complementului şi a mediatorilor inflamaţiei este implicată.
- Atât simptomele neurologice cât şi cele gastrointestinale apar probabil prin disfuncţie neuronală; nervii periferici şi autonomi prezintă: edem, neregularităţi ale tecii de mielină, axoni neregulaţi şi subţiri, vacuolizare axonală, ca şi degenerare şi infiltrare celulară.
- Electrofiziologic: se constată denervare musculară şi scăderea vitezei de conducere în nervi (Yeung-Laiwah, 1987).

Biochimie

- Biosinteza hemului este controlată prin mai multe mecanisme; cea mai importantă enzimă în căile de sinteză este ALA sintaza, cu specificitate de ţesut: hepatică şi eritrocitară. Turnoverul enzimei este mare, ceea ce permite ajustări rapide. Sistemul este extrem de sensibil la oscilaţiile rapide ale cerinţelor de hem.
- În porfirii, deficienţele parţiale de enzimă duc la supraproducţia de precursori porfirinici, respectiv ALA şi PBG, care induc semnele clinice acţionând ca neuromediatori. Alternativ, tabloul clinic poate fi indus şi de deficitul de hem.
- Porfiriile secundare au biochimie similară; a se exclude alcoolul, plumbul şi hexaclorobenzenul.
- Tirozinemia ereditară tip I are acelaşi tablou clinic şi biochimic, indus de deficienţa parţială de fumaril-acetoa-

cetat-hidrolază, care induce deficit secundar de ALA dehidratază. Tabloul clinic este similar cu plumboporfiria.
- Plumbul inhibă ALA dehidrataza, ca şi alte enzime din biosinteza hemului; rezultă: crize acute ca şi neuropatii cronice cu declin intelectual şi alte schimbări mentale (Jordan 1990).

Cazul clinic ilustrat în fig. 1 (a, b, c) reprezintă o polineuropatie de aspect particular, de limită între etiologia porfirinică şi saturnină, care s-a declanşat prin intoxicaţie cu plumb, prin consum de alcool preparat în cazan de plumb.

Debut cu deficit motor discret al membrelor superioare, mai intens la MS drept, urmând simptome digestive pentru care este investigat de două ori la Boli Infecţioase pentru suspiciunea de hepatită, apoi îndrumat spre chirurgie pentru o eventuală colecistopatie, care se infirmă. În decurs de o lună ajunge la Clinica Neurologică după accentuarea deficitului motor. Ex. obiectiv la internare evidenţiază o tetrapareză cu deficit motor marcat al MS, mai intens la dreptul, predominent proximal (fig. 1a), abducţia şi ridicarea braţelor nu se poate face decât prin azvârlire (fig. 1b); musculatura centurii scapulo-humerale este atrofică; motilitatea şi forţa sunt mai bine conservate distal, unde se conturează însă aspectul caracteristic al polineuropatiei saturnine cu mâna în cornițe (fig. 1c), iar coarda lungului supinator se păstrează; deficit motor discret şi la MI, cu mers cu tentă de legănat; ROT sunt normale brahial şi crural, fără tulburări de sensibilitate, nici sfincteriene, fără afectare de nervi cranieni. Nu au apărut modificări psihice, nici convulsii. Aspectul clinic s-a completat şi s-a interpretat în corelaţie cu valori crescute ale delta ALA, ale uroporfirinelor, ale plumburiei, şi cu valori scăzute ale coproporfirinelor. Alte analize nu s-au putut efectua. Evoluţia a fost favorabilă, cu remisiune lentă, dar importantă în decurs de 2 luni, şi cu ameliorarea netă a stării generale.

TRATAMENT

Principii generale

Profilactic. Între atacuri se recomandă evitarea potenţialilor agenţi declanşatori, între care alcool şi anumite medicamente; evitarea infecţiilor intercurente şi a stresului emoţional. Se recomandă a menţine un nivel normal al carbohidraţilor. Restricţia calorică s-a observat că se asociază cu creşterea semnificativă a excreţiei urinare de ALA şi PBG, care scade însă, prin creşterea aportului de glucide. Glucoza poate inhiba ALA sintetaza. În cazul atacurilor legate de ciclul menstrual se recomandă agenţi de suprimare a ovulaţiei, ceea ce a scăzut frecvenţa atacurilor acute. Estrogenii şi progesteronul agravează porfiria. În anumite cazuri se recomandă profilactic hematina cu atenţie asupra posibilelor complicaţii ale acestui tratament.

Tratamentul în cursul atacului. Creşterea aportului de carbohidraţi este benefică şi recomandată în anumite cazuri; înlăturarea factorilor precipitanţi şi tratarea infecţiilor intercurente se impune. Administrarea de hematină s-a practicat pentru cazurile severe, dar se subliniază efectele secundare grave de tipul tromboflebitelor şi a coagulopatiilor. Mai recent se recomandă hem arginat, cu efecte secundare mult mai reduse, şi cu răspuns favorabil la terapie. Administrarea de metaloporfirine (staniu, zinc porfirine), care acţionează ca nişte inhibitori ai hemoxigenazei, enzimă ce provoacă descompunerea hemului endogen şi administrat, este doar experimentală. (Herrick 1989, Mustajoki 1993).

BIBLIOGRAFIE

1. **Dorina Scutelnicu şi colab** – Polineuropatia marginală saturnină-porfirinică, USSM Timişoara, 1985.
2. **El-Shazly M** – Acute intermittent porphyria, a family study, *Br J Hosp Med*, 1995, 53, 169-70.
3. **Whaatley SD et al** – De novo mutation and sporadic presentation of acute intermittent porphyria, *Lancet*, 1995, 246, 1007-8.
4. **Logan GM et al** – Bile porphyria analysis in the evaluation of variegate porphyria, *N Engl J Med*, 1991, 324,1408-11.
5. **Crimlisk HL** – The little imitator- porphyria- a neuropsychiatric disorders, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62, 319-328.
6. **Mustajoki P, Nordmann Y** – Early administration of heme arginate for acute porphyric attack, *Arch Intern Med*, 1993,153, 2004-8.
7. **Herrick AL et al** – Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria, *Lancet*, 1989, i, 1295-7.
8. **Patience DA et al** – Acute intermittent porphyria and mental illness, a family study, *Acta Psych Scand*, 1994, 89,262-7.
9. **Jordan PM, Dailey HA** – Biochemistry of porphyrins, Mol. *Aspects Med*, 1990,11, 21-37.
10. **Yeung-Laiwah AC et al** – Pathogenesis of acute porphyria, *Q J Med*, 1987, 63, 377-92.

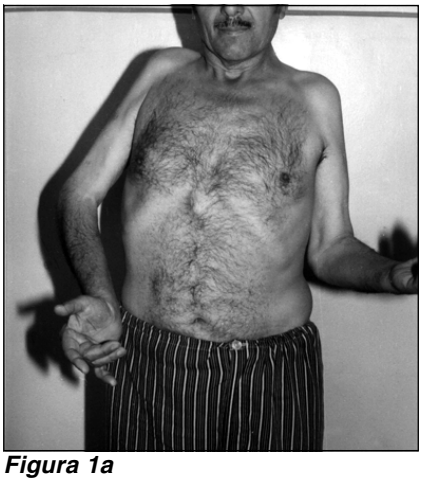

Figura 1a
Deficit motor marcat al MS, predominent proximal, mai intens în dreapta

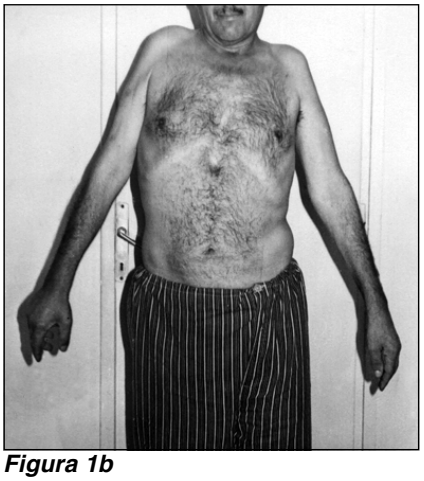

Figura 1b
Abducţia şi ridicarea MS nu se poate efectua, schiţează doar azvârlirea MS

Figura1c
Deficitul distal mai intens la mâna dreaptă, cu aspect de mână în corniţe